Aus dem pharmakologischen Institut.

UEBER DIE WIRKUNG DES PHOSPHORS AUF DIE ROTEN BLUTKÖRPERCHEN BEI HÜHNERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesammten Medizin

VERFASST UND DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

K. B. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

JULIUS VOGEL

appr. Arzt aus Hamburg

MÜNCHEN 1899

Separat-Abdruck aus dem
Internationalen Archiv für Pharmakodynamie und Therapie
X. Band.
1902.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552325_0120

Aus dem pharmakologischen Institut.

UEBER DIE WIRKUNG DES PHOSPHORS AUF DIE ROTEN BLUTKÖRPERCHEN BEI HÜHNERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesammten Medizin

VERFASST UND DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

K. B. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

JULIUS VOGEL

appr. Arzt aus Hamburg

ACAD.
GOLBAT.
BIBL.

MÜNCHEN 1899

Separat-Abdruck aus dem
Internationalen Archiv für Pharmakodynamie und Therapie
X. Band.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät
der Universität München.
Referent : Herr Prof. Dr von TAPPEINER.

Aus dem pharmakologischen Institut München
(Dir. Prof. v. Tappeiner).

Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern.

von

Dr Julius VOGEL.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf Untersuchungen über die Wirkungsweise des Phosphor, die von Fränkel und Röhmann(1) sowie von Taussig veröffentlicht worden sind. Die zuerst genannten Forscher richteten ihr Augenmerk hauptsächlich auf die bei der Phosphorvergiftung auftretenden Stoffwechselveränderungen. Sie fanden bei Hühnern einen gesteigerten Zerfall des stickstoffhaltigen Gewebes und vermehrte Harnsäureausscheidung, ferner auch eine Abnahme der roten Blutkörperchen in dem aus dem Kamm der Tiere entnommenen Blut. Diese Einwirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen wurde dann später von Taussig(2) einem eingehenden Studium unterzogen. Derselbe ging zunächst von der klinischen Beobachtung am Menschen aus, und fand, dass der Phosphor in toxischen Dosen eine transitorische Vermehrung der roten Blutkörperchen ohne gleichzeitige Steigerung des Hämoglobingehalts und eine wesentliche Verminderung der Leucocyten bewirke. Bei Kaninchen konnte er keine Einwirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen oder den Hb-gehalt konstatieren, wohl aber deutliche Steigerung der Leucocytenzahl; dagegen fand er bei Hühnern neben bedeutender Leucocytose eine enorme Zerstörung der roten Blutkörperchen. Taussig

(1) Fränkel und Röhmann : Zeitschrift f. physiol. Chemie, IV, p. 439.

(2) Taussig : *Ueber Blutbefunde bei akuter Phosphorvergiftung*. Arch. f. exper. Path., Bd. 30, S. 161.

hat nur zwei Versuche an Hühnern angestellt und gab beide Male den Phosphor in Oel gelöst, subcutan. Die Wirkung des in dieser Weise dem Körper einverleibten Giftes war eine ausserordentlich stürmische und hatte den baldigen Tod der Tiere zur Folge.

Da wir eine längere Beobachtungsdauer erzielen wollten, so schien es nicht ratsam, in der gleichen Weise vorzugehen, und wir gaben daher den Phosphor stets in Form von Pillen. War auf diese Weise auch eine gewisse Möglichkeit der genaueren Dosirung gegeben, so müssen wir doch hervorheben, dass eine absolute Genauigkeit einerseits durch das ausserordentlich schwierige Arbeiten mit diesem Körper andererseits auch wegen der sehr schnell eintretenden chemischen Veränderungen, denen er unterworfen ist, nahezu ausgeschlossen erscheint. Die Pillen, obwohl stets aus der gleichen Quelle bezogen und gleich dosirt, waren fast immer in ihrer Wirkung verschieden und zeigten namentlich auch nach ganz kurzer Aufbewahrungszeit schon erhebliche Anzeichen der Veränderung.

Die von uns im Allgemeinen angewandte Dosis war 0,0005 gr. Phosphor und zwar fütterten wir die Tiere damit im Anfang des Versuchs alle 2 Tage, später täglich. Dem Versuch voraus ging stets eine mehrtägige Beobachtungsdauer, während welcher vor allem die normale Blutkörperchenzahl und der Hb-gehalt festgestellt wurde. Ferner wurden in einer Reihe von Fällen die Faeces auf Gallenfarbstoffe untersucht. Der Kot wurde mit Wasser und etwas Natronlauge unter gelindem Erwärmen ausgelaugt und der Extrakt nach der Methode von HUPPERT weiter behandelt. Des weiteren wurden nach der Angabe von NAUNYN und MINKOWSKY(1) Abkochungen mit Alkohol vorgenommen.

Während die genannten Autoren bei normalen Gänsen stets Gallenfarbstoffe in den Excrementen fanden, ist uns bei gesunden Hühnern dieser Nachweis niemals gelungen.

Gehen wir nun zur Besprechung unserer Fütterungsversuche mit Phosphor über, so ist zunächst zu bemerken dass das äussere Verhalten der Tiere kaum eine Veränderung zeigt. Sehr auffallend ist dagegen eine schon von FRÄNKEL und RÖHMANN beobachtete Erscheinung, nämlich das Blasswerden des Kammes. Die Nahrungsaufnahme litt zuweilen in den ersten Tagen der Fütterung, stieg aber immer sehr schnell wieder zur Norm an. Die Schwankungen des Körpergewichts waren ebenfalls gering und niemals derartige, dass man sie auf Kosten der Giftwirkung hätte

(1) NAUNYN und MINKOWSKY : *Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben.* Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 21, S. 1.

setzen müssen, vielmehr hielten sich dieselben in so mässigen Grenzen, dass sie mit grösserer Wahrscheinlichkeit auf kleine Unterschiede in der täglichen Nahrungsaufnahme und Kotausscheidung bezogen werden konnten.

Das äusserlich allein bemerkbare Vergiftungssymptom, ist, wie schon erwähnt, das beinahe weisse, wachsartige Aussehen des Kammes. Entnimmt man jetzt aus diesem Organ Blut zur Bestimmung der Blutkörperchenmenge, so findet man, dass eine enorme Abnahme derselben stattgefunden hat. Diese Erscheinung tritt am 4.-5. Tage nach Beginn der Fütterung auf, und zwar mit absoluter Sicherheit. Wir hatten in keinem Falle ein Ausbleiben dieses Symptoms zu verzeichnen. Um ein Bild von der ganz kolossalen Ausdehnung dieser Veränderung zu geben, führen wir schon an dieser Stelle die Durchschnittzahlen an, die wir aus zahlreichen Zählungen gewonnen haben. Wir fanden im Mittel bei normalen Hühnern im Cubikmillimeter 3525000 rote Blutkörperchen, sobald der grösste Tiefstand erreicht war, nur 1796000, also ungefähr die Hälfte der Normalzahl. Auch ihre Gestalt hat in diesem Stadium der Vergiftung manigfache Veränderungen erfahren. Man findet die verschiedenartigsten Formen : Stechapfelform, Biskuitform, Individuen mit seitlichen Ausläufern, die man für Pseudopodien halten könnte, und endlich schollige Detritusmassen, die nach ihrem Charakter von roten Blutkörperchen herstammen müssen. Wir haben also einen Befund, der auf massenhaften Untergang roter Blutkörperchen hindeutet.

Es bleibt weiter ein interessanter Befund zu erwähnen, auf den wir durch Herrn Geheimrat von Kupffer aufmerksam gemacht wurden, der die, nebenbei bemerkt in mässigem Grade verfetteten Lebern einiger, zum Zweck der später zu erwähnenden Blutmengenbestimmungen getödteten Versuchstiere mikroskopisch untersuchte. Es fanden sich in seinen Präparaten, sowie auch in den unsern, in den Leberkapillaren und auch in der Milz, zahlreiche grosse Zellen, die teils mit ziemlich gut erhaltenen roten Blutkörperchen, teils mit scholligen Zerfallsprodukten derselben angefüllt erschienen. Herr Geheimrat von Kupffer glaubt, dass in diesen Gebilden die Zerstörung der roten Blutzellen vor sich gehe und bezeichnet sie als Fresszellen. Es erscheint uns jedoch der Einwurf nicht ausgeschlossen, dass es sich nur um untereinander verbackene Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen handelt, die Zellformen vortäuschen. Offenbar haben wir es hier mit ähnlichen Gebilden zu thun, wie sie Naunyn und Minkowsky in ihrer oben erwähnten Arbeit nach Arsen-Wasserstoffvergiftung beschrieben haben. Ausser in der Leber fanden wir dieselben auch

sehr zahlreich in der Milz und glauben sie in einem Falle in frischem Blut, das dem lebenden Tiere zum Behufe der Zählung entnommen war, nachgewiesen zu haben. Herr Geheimrat VON KUPFFER, der das betreffende Präparat nachprüfte, bestätigte uns den Befund.

Parallel mit den soeben beschriebenen Veränderungen geht eine Abnahme des Hb-Gehalts, die genau in den gleichen Grenzen sich hält wie jene. Hatten wir beim normalen Tiere denselben auf 64 % (Hb-Gehalt des Säugetierblutes = 100 gesetzt) im Durchschnitt bestimmt, so betrug er auf der Höhe der Vergiftung nur 34 %. Eine Zeitdauer von 4 bis 5 Tagen, die erforderlich ist um das Maximum der Phosphorwirkung zu erzielen, ist gewiss im Vergleich zur Wirkungsweise anderer Blutgifte eine ziemlich lange, doch sind deutliche Veränderungen des Blutes auch schon am zweiten Tage nach Beginn der Fütterung nachzuweisen.

Was die technische Ausführung der Zählungen betrifft, so bedienten wir uns der Zählkammer von THOMA-ZEISS. Als Verdünnungsflüssigkeit diente HAYEM'sche Lösung (Natr. chlorat. 1,0, Natr. sulfur. 5,0, Sublimat 0,5, Aq. dest. 200,0). Wir zählten stets 80 Quadrate ab, und glauben bei der grossen Zahl von Zählungen, über die wir verfügen, — bei normalen Hühnern etwa 100, bei mit Phosphor vergifteten ca 70 — die Fehler auf ein Minimum beschränkt zu haben. Lange Zeit hindurch haben wir uns bemüht, auch die Zahl der Leucocyten festzustellen, allein, wir fanden Schwierigkeiten, die uns verhinderten, Resultate zu erzielen, die auf Genauigkeit auch nur einigermassen Anspruch erheben konnten.

Es finden sich im normalen Hühnerblut in grosser Anzahl Elemente, die weder als rote, noch als weisse Blutkörperchen aufgefasst werden können, obwohl sie von den letzteren sich häufig nur durch ihre Grösse unterscheiden. Mag es sich nun hier um Hämatoblasten handeln, — wie TAUSSIG anzunehmen geneigt ist — oder nicht, so wird jedenfalls durch ihr Vorhandensein, das Zählresultat in bedenklicher Weise getrübt, da man stets in Verlegenheit ist, welche Elemente als weisse Blutkörperchen aufzufassen sind, und welche nicht. Noch verwickelter gestalten sich diese Verhältnisse beim vergifteten Tiere durch das Hinzukommen der Untergangsformen der roten Blutkörperchen; da wir es bei Hühnern mit kernhaltigen Erythrocyten zu thun haben, so ist auch das sonst gebräuchliche Hilfsmittel, — die Behandlung mit Essigsäure — ausgeschlossen, weil dadurch die Kerne hervortreten und das mikroskopische Bild noch mehr verwirren. Auch der Ratschlag TAUSSIG's, der Zählflüssigkeit etwas Methylviolett zuzusetzen, wodurch sich nur die Leucocyten färben sollen, vermochte uns über diese Schwierigkeiten nicht hinweg zu helfen, sodass

wir endlich unsere fruchtlosen Bemühungen aufgaben und uns mit den Zählungen der roten Blutkörperchen begnügten. Das Blut für die Zählungen wurde im Allgemeinen aus dem Kamme der Tiere entnommen, doch verwendeten wir in einigen Kontrollversuchen auch Blut aus einer grossen Flügelvene. Das Resultat war, — von geringen Differenzen, die innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler liegen, abgesehen — stets das gleiche.

Genau in derselben Weise verfuhren wir bei der Bestimmung des Hämoglobingehalts, wobei wir uns des Instrumentes von Gower bedienten. Um den Leser nicht zu ermüden, verzichten wir darauf, an dieser Stelle die einzelnen aus unseren Versuchen gewonnenen Zahlen anzuführen und verweisen hinsichtlich derselben auf die auf S. 13 angefügte Tabelle.

Wenden wir uns nach dieser Abschweifung über technische Einzelheiten wieder den Befunden am Tier zu, so ist noch bemerkenswert das Auftreten reichlicher Mengen von Gallenfarbstoffen in den Excrementen. Die für gewöhnlich gelblich braune Farbe derselben, verwandelt sich gleichzeitig mit dem Auftreten der ersten Veränderungen im Blut in ein dunkles Grün, und nach der Methode von Huppert oder Naunyn und Minkowsky (s. v.) gelingt es leicht, reichliche Mengen von Biliverdin darzustellen. In keinem Falle gelang der Nachweiss von Hämoglobin in den Faeces und ebensowenig fanden wir diesen Körper im Serum von Tieren, die auf der Höhe der Vergiftung getödtet worden waren, wenn das Blut unmittelbar nach der Tötung centrifugiert wurde. Wir befinden uns hier in einem Gegensatz zu Taussig, und glauben, dass dieser seinen gegenteiligen Befund nur deswegen erhalten hat, weil er vom Tode des Tieres bis zur Untersuchung des Blutes geraume Zeit verstreichen liess.

Eine Steigerung der beschriebenen Erscheinungen war bei weiterer Verfütterung von Phosphor in der gleichen Dosis nicht zu erzielen, und eine tötliche Vergiftung sollte möglichst vermieden werden, auch interessirte uns die Frage, ob eine restitutio in integrum nach dem Eintreten so schwerwiegender Veränderungen möglich sei oder ob auch nach dem Aufhören der Phosphorwirkung die Tiere den Folgen ihrer kolossalen Anaemie erliegen würden.

Auf Grund dieser Erwägungen wurde nun die Verfütterung von Phosphor ausgesetzt und es ergab sich das höchst merkwürdige Resultat, dass in der kurzen Zeit von 4, längstens aber 7 Tagen die Zahl der roten Blutkörperchen sowohl als auch der Haemoglobingehalt zur Norm zurückkehrte. Die Ausscheidung von Gallenfarbstoffen dauerte nach eingetretener Erholung noch etwa 3 bis 4 Tage fort, und mag wohl als ein

Beweis aufgefasst werden, dass die Folgen der Giftwirkung in der angegebenen Zeit doch nicht völlig überwunden waren.

Berücksichtigt man die ausserordentlich wichtige Rolle, welche die roten Blutkörperchen als Träger des Haemoglobins bei den Oxydationsvorgängen im Körper spielen, so ist es vielleicht gestattet, die Herabsetzung der Blutkörperchenzahl auf die Hälfte einem Verlust der halben Blutmenge annähernd gleichzusetzen. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, gewinnt die Thatsache der ausserordentlich raschen Regeneration umsomehr an Bedeutung als die bei Menschen und Säugetieren erforderliche Erholungszeit nach einem Blutverlust, der noch nicht einmal der halben Blutmenge entspricht, auf 3 bis 4 Wochen durchschnittlich angegeben wird. Wir müssen also wohl annehmen, dass sich bei den Hühnern oder Vögeln überhaupt die Thätigkeit der Blut bildenden Organe in einer regeren, vielleicht auch anderen Weise vollzieht als bei den Säugetieren und dass wir es hier mit Untersuchungsobjekten zu thun haben, die es möglicher Weise gestatten, der Frage der Blutbildung erfolgreich näher zu treten.

Wir lassen an dieser Stelle einige Versuche folgen, die die oben beschriebenen Thatsachen in besonders deutlicher Weise hervortreten lassen.

Versuch I.

Ein Hahn von 1030 gr. Gewicht erhält am 11. II. und am 13. II. je 0,0005 gr. Phosphor. Die normale Blutkörperchenzahl war im Mittel auf 3465000, der Hb-gehalt auf 64 % bestimmt worden. Am 13. II. ist die rote Farbe des Kammes bereits deutlich abgeblasst, die Exkremente sind dunkelgrün, weisen reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen auf, Zahl der Erythrocyten 2315000.

14. II. Der Kamm ist fast weiss, wachsfarben, Erythrocyten 1410000, Hb-gehalt 29 %, Aussetzen der Fütterung mit Phosphor.

17. II. Zahl der roten Blutkörperchen 3005000, Hb-gehalt 56 %. Die Norm ist also nach einer Erholungszeit von 3 Tagen nahezu wieder erreicht, das Körpergewicht ist während der Dauer des Versuchs nicht unter 980 gr. gesunken.

Versuch II.

Ein gelbes Huhn von 1250 gr. Gewicht erhält am 17. II. und 18. II. je 0,001 gr. Phosphor. Normale Blutkörperchenmenge 3505000. Hb-gehalt 63 %.

18. II. Rote Blutkörperchen 2070000, Hb-gehalt 32 %, im Kot grosse Mengen von Gallenfarbstoffen.

20. II. Zahl der Erythrocyten 1405000, Hb-gehalt 26 %, Fütterung mit Phosphor ausgesetzt.

22. II. Blutkörperchen 2175000, Hb-gehalt 40 %, Ausscheidung von Gallenfarbstoffen unverändert.

26. II. Erythrocyten 3480000, Hb-gehalt 60 o/o, im Kot noch deutlich Gallenfarbstoffe; geringstes Körpergewicht während der Versuchsdauer, 1175 gr.

Versuch III.

Ein schwarzes Huhn von 1150 gr. Gewicht erhält am 2. III. 0,005 gr. Phosphor, am 3. III. 0,001 gr. Normalzahl der Blutkörperchen im Mittel 3605000, Hb-gehalt 66 o/o.

4. III. Auftreten von Gallenfarbstoffen in grosser Menge, Blutkörperchenzahl 2335000, Hb-gehalt 35 o/o.

5. III. Blutkörperchenzahl 1805000, Hb-gehalt 32 o/o, Befund im Kot unverändert, Aussetzen der Fütterung.

9. III. Erythrocyten 3440000, Hb-gehalt 62 o/o; in den Faeces nur noch Spuren von Gallenfarbstoffen.

Dass die in diesem Versuch angewandte, abnorm hohe Dosis Phosphor keine akute Vergiftung mit tötlichem Ausgang zur Folge hatte, findet seine Begründung darin, dass offenbar die Wirkung des Präparats in Folge längeren Aufbewahrens bedeutend abgeschwächt war.

Bei allen 3 Tieren wurde die Phosphordarreichung verschiedentlich wiederholt, ohne dass wir ein Misslingen zu verzeichnen hatten. Bemerkenswert ist, dass bei dem zum Versuch III benutzten Tiere die Fütterung mit Phosphor unter Einhalten der zur Erholung nötigen Pausen durch nahezu 2 Monate fortgesetzt wurde. Dasselbe zeigte während dieser Zeit keine Krankheitserscheinungen ausser den beschriebenen, nur musste schliesslich, um diese zu erzielen, die Dosis des Gifts auf das Vier- und Fünffache erhöht werden, es war mithin eine Art von Gewöhnung an das Gift eingetreten.

Gehen wir nun daran, eine Erklärung für die eigentümliche Wirkungsweise des Phosphors zu suchen, so müssen wir das Bestehen mehrerer Möglichkeiten ins Auge fassen. Am wahrscheinlichsten und einfachsten wird nach den beschriebenen Befunden dem unbefangenen Beobachter die Annahme erscheinen, dass eine Zerstörung der roten Blutkörperchen in umfangreichem Massstabe stattgefunden habe; hierfür sprechen die angeführten Blutbefunde, und die vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung, allein ein hinreichender Beweis dafür, dass dies die alleinige Ursache, ist damit nicht erbracht. Dass auch unter physiologischen Verhältnissen nicht unbedeutende Schwankungen der Blutkörperchenzahlen stattfinden, wissen wir durch eingehende Untersuchungen von Zuntz und Cohmstein (1), die

(1) Zuntz und Cohmstein : *Untersuchungen über Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.* Pflüger's Archiv, 42, 1888, p. 303.

nach den verschiedensten Einflüssen solche beobachteten. Danach kommt hauptsächlich in Betracht, der Gefässtonus, die Weite der Capillaren, und die hierdurch bedingte Blutverteilung; ferner ist von Bedeutung die Strömungsgeschwindigkeit und die Aenderungen der Blutflüssigkeit beim Passieren der Capillaren. Auch Muskelthätigkeit und Nahrungsaufnahme üben einen gewissen Einfluss aus. Diese Schwankungen sind jedoch gering im Vergleich zu den von uns beobachteten, und selbst die nach Durchschneidung der Nervi Splanchnici erzielten Aenderungen können nicht in Betracht kommen, obwohl Verschiedenheiten im Erregungszustand dieser Nerven den einschneidensten Einfluss auf das Verhältnis des grössten Theiles der gesammten Gefässbahn besitzen. Die Annahme also, dass die peripher gelegenen kleineren Gefässe durch Kontraktion ihrer Wandungen für grössere Mengen Blutkörperchen undurchgängig würden, und so die Hauptmasse derselben in centralen Gefässgebieten zurückgehalten würden, dürfte kaum stichhaltig sein.

Ein anderer Faktor, dessen Auftreten die Verminderung der Blutkörperchenzahl erklären würde, könnte in einer etwaigen Vermehrung der flüssigen Blutbestandteile gesucht werden. Wir hätten es also in diesem Falle nur mit einer relativen Abnahme der geformten Elemente des Blutes zu thun.

Eine sichere Entscheidung, dass derartige Verhältnisse neben degenerativen Processen keine Rolle bei der gefundenen Abnahme der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes spielen, konnte unseres Ermessens nur durch eine Bestimmungder Gesammtblutmenge sowie durch eine qualitative Untersuchung des Verblutungsblutes erbracht werden.

Zur Ausführung dieser Bestimmung bedienten wir uns der WELKER'schen Methode, die jedoch aus technischen Rücksichten einige kleine Veränderungen erfahren musste. So war es beispielsweise nicht möglich, von einer Carotis aus, die Spülflüssigkeit durch die gesammte Blutbahn zu treiben. Das genannte Gefäss ist beim Huhn ausserordentlich eng und zart, so dass schon die Einführung einer geeigneten Kanüle mit bedeutenden Schwierigkeiten verknüpft ist, auch würde es den erforderlichen Druck nicht aushalten. Wir haben uns deshalb damit begnügt, die Tiere möglichst vollständig ausbluten zu lassen. Vor der Zerkleinerung des Körpers wurden dann alle erreichbaren Gefässe eröffnet, die in ihnen enthaltenen Gerinnsel mit einem Hackmesser möglickst fein zerwiegt und im Eisschrank mit destillirtem Wasser 24 Stunden lang ausgelaugt. Als sehr zweckmässig erwies sich dabei ein Vorschlag von Herrn Professor VON TAPPEINER zur besseren Lösung des Hämoglobins etwas gallensaures Alkali zuzusetzen. Nach dieser Behandlung wurden die Gerinnsel nahezu farblos, sodass die Fehlerquelle sicherlich auf ein Minimum eingeschränkt wurde. Der Gang einer Gesammtblutbestimmung in der angegebenen Weise war also kurz folgender.

Das lebende Tier wurde gewogen und eine schmale Ringzone am Hals, um störende

Blutgerinnung zu vermeiden, von Federn befreit; dann wurde der Hals durchtrennt, das Blut floss in ein Gefäss, das sich in einer Kältemischung befand und 200 c.c. destillirten Wassers enthielt.

Das Blut wurde nun durch Quirlen mit einem Glasstabe defibrinirt, in einen auf 250 c.c. geaichten Glaskolben gebracht, und dieser aus einer graduirten Bürette bis zur Marke mit destillirtem Wasser gefüllt. Durch Subtrahieren der Vorlage (200 c.c.) und des aufgefüllten Wassers von 250 c.c. konnten wir also leicht die Menge des aufgefangenen Blutes bestimmen, und hatten nunmehr in dem Kolben ein Gemenge von bekannten Blutgehalt. Nach Vollendung dieser Bestimmung folgte die weitere Verarbeitung des Tierkörpers. Zunächst wurden die Federn entfernt und gewogen, dann die Leibeshöhle eröffnet, alle Gefässe, soweit sie erreichbar waren, von den in ihnen enthaltenen Gerinnseln befreit, und diese in der soeben beschriebenen Weise behandelt. Nachdem nun noch die Gallenblase und der Darminhalt entfernt worden waren, wurde der ganzen Körper in einer Fleischhackmaschine möglichst fein zerkleinert und der erhaltene Brei im Eisschrank mit destillirtem Wasser so lange ausgelaugt, bis die abgepresste, durch ein Tuch kolirte Flüssigkeit farblos erschien. Bei der nun folgenden kolorimetrischen Bestimmung der Blutmenge ergaben sich Schwierigkeiten, die durch eine stets vorhandene milchige Trübung der nach dem Auslaugen erhaltenen Flüssigkeit bedingt waren. Obwohl diese mehrfach filtrirt und in eine Centrifuge von 1800 Umdrehungen in der Minute gebracht worden war, behielt sie das trübe Aussehen einer Fettemulsion bei, wodurch die Vergleichung mit dem vollständig klaren Verblutungsblut ausserordentlich erschwert wurde. Als ein praktischer Kunstgriff zur Vermeidung dieser Schwierigkeiten erwies sich uns der Zusatz einiger Tropfen Milch zum Blutgemenge, wodurch dieses in Farbenton und Aussehen der Vergleichflüssigkeit ähnlicher wurde. Wir sind uns sehr wohl bewusst, auf diese Weise einen kleinen Fehler in die Bestimmung eingeführt zu haben, glauben aber dass derselbe geringer ist als jener, der durch Vergleichung ungleichartiger Farbentöne sich ergeben haben würde. Die Zahlendifferenzen der Bestimmungen, die mit Milchzusatz und ohne solchen gemacht wurden, sind übrigens gering und wir glauben, dass die ersteren den Vorzug grösserer Genauigkeit besitzen.

Unsere Aufgabe war nun folgende: Es musste an einer Reihe von normalen Hühnern die Blutmenge bestimmt werden, um eine Grundlage für die Vergleiche mit vergifteten Tieren zu schaffen. Wir haben die bei unseren Versuchen erhaltenen Zahlen zu einer Tabelle zusammengestellt, die wir ebenfalls am Schlusse der Arbeit folgen lassen.

Die Angaben über die Gesammtblutmenge der Vögel sind in der einschlägigen Litteratur, soweit sie uns zugänglich war, ausserordentlich spärlich.

Landois(1) giebt in seiner Physiologie des Menschen an, sie betrage $^1/_{10}$ bis $^1/_{13}$ des Körpergewichts. Jolyet und Laffaut(2) bestimmten in

(1) Landois: *Physiologie des Menschen.*

(2) Jolyet und Laffaut: *Recherches sur la quantité respiratoire du sang par la méthode colorimétrique.* Gazette médic. de Paris, 1877, 48, S. 369.

einem bei Verdauung begriffenen Hahn von 1500 gr. Gewicht die Blutmenge auf 132,77 gr. = 88,4 gr. auf das kgr. Tier, während ein anderer französischer Forscher, COBAYE(1), bei einem Huhn von 491 gr. Gewicht 26,3 gr. Blut fand, was einer Menge von 53,38 gr. pro kgr. entspricht.

REICH(2) bestimmte in einer ebenfalls im Münchner pharmakologischen Institut entstandenen Arbeit die Blutmenge bei Hühnern in 3 Versuchen auf 56,1 gr., 54,44 gr. und 65 gr. pro kgr. Tier, während wir selbst geringere Werte fanden, nämlich 43,6 gr. und 50,0 gr. pro kgr. Tier. Ein einziges Mal erhielten wir ein von den gewöhnlichen Zahlen bedeutend abweichendes Resultat. Wir fanden bei einem Huhn von 1215 gr. Gewicht, das nicht mit Phosphor gefüttert worden war, eine Blutmenge von 80,48 gr. = 72,07 gr. pro kgr. mit nur 49,6 % Hb. Es entspricht also der Zunahme der Blutmenge eine Verringerung des Prozentsatzes an Hämoglobin in der Weise, dass ein gewisser Ausgleich zu Stande kam und die absolute Hb-menge wohl ungefähr der Norm entsprach. Es erscheint demnach die Annahme berechtigt, dass es sich in diesem Falle um eine pathologische Vermehrung der Blutflüssigkeit, um Plethora gehandelt habe.

Im übrigen ergaben auch die Organe des Tieres keinen völlig normalen Befund, sodass wir uns berechtigt glauben, diesen Versuch bei der Festlegung unserer Resultate ausser Acht zu lassen. Nehmen wir also die oben angegebenen Zahlen als Norm an, so kommen wir zu dem Resultat, dass die Blutmenge der Hühner eine ausserordentlich geringe ist im Vergleich zu den Säugetieren, ohne dass der Hb-gehalt ein grösserer wäre.

Nachdem auf diese Weise eine Grundlage für spätere Vergleiche geschaffen worden war, gingen wir zur Bestimmung der Blutmenge von mit Phosphor vergifteten Hühnern über. Wie früher wurde auch bei diesen Versuchen zunächst wieder der normale Blutkörperchen- und Hb-gehalt festgestellt. Dann begann die Fütterung mit Phosphor, und, sobald das Minimum der Blutkörperchenzahl erreicht schien, wurde das Tier getötet und die Bestimmung der Blutmenge vorgenommen. Die Resultate entsprachen durchaus unseren Erwartungen. Die Blutmenge war bei den vergifteten Tieren — von geringen, durch Versuchsfehler bedingten Differenzen abgesehen — die gleiche wie bei gesunden, und ebenso

(1) Die Arbeit von COBAYE findet sich in der eben erwähnten Mitteilung von JOLYET und LAFFAUT citiert. Das Original konnten wir uns leider nicht verschaffen.

(2) REICH : *Ueber die Wirkung des Arsens auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern.* Dissert., München, 1899.

entsprach der Hb-gehalt, aus dem Verblutungsblut bestimmt, der bei der Untersuchung des Kammblutes konstatirten Herabsetzung des Hb-gehalts und der Erythrocyten. Wir halten somit den Beweis für erbracht, dass der Phosphor eine massenhafte Zerstörung der roten Blutkörperchen bewirkt. Wir geben in Folgendem eine kurze Beschreibung von 3 einschlägigen Versuchen.

Versuch I.

6. III. Ein Huhn von 825 gr. Gewicht erhält 0,0005 gr. Phosphor. Normale Blutkörperchenzahl 3375000, Hb-gehalt 64,6 o/o.

7. III. 0,0005 gr. Phosphor verfüttert.

8. III. In den Exkrementen reichliche Gallenfarbstoffe.

10. III. Erythrocyten 1510000, Hb-gehalt im Kammblut 30,32 o/o. Das Tier wird getötet und die Bestimmnng der Gesammtblutmenge vorgenommen. Das Ergebnis ist folgendes :

Blutmenge 43,932 gr. oder 55,8 gr. pro kgr. Tier (auf das Gewicht des lebenden Tieres nach Abzug des Federn berechnet), Hb-gehalt aus dem Verblutungsblut bestimmt, 28,57 o/o.

Versuch II.

Ein Huhn von 940 gr. Gewicht erhält am 14. III. und 16. III. je 0,001 gr. Phosphor. Normalzahl der roten Blutkörperchen 34200000, Hb-gehalt 63,3 o/o.

16. III. Im Kot bedeutende Mengen von Gallenfarbstoffen; Kamm bedeutend blasser als gewöhnlich.

18. III. Erythrocyten 1870000, Hb-gehalt im Kammblut 29,43 o/o. Bestimmung der Blutmenge, Gesammtblut : 46,527 gr. Wieder auf das kgr. Tier berechnet : 51,7 gr., Hb-gehalt 26.84 o/o.

Versuch III.

Huhn von 1005 gr. Gewicht erhält an zwei aufeinander folgenden Tagen je 0,001 gr. Phosphor. Die Blutkörperchenzahl vor der Fütterung beträgt 3220000, der Hb-gehalt 65,6 o/o.

21. III. Im Kot, Gallenfarbstoffe in Menge, Kamm ziemlich blass.

23. III. Erythrocyten 1405000, Hb-gehalt im Kammblut 32 o/o.

Bestimmung der Blutmenge. Resultat : 44,532 gr. = 43,5 gr. per kgr. Tier. Hb-gehalt 30,41 o/o.

Tabelle weiterer Blutkörperchenzahlen vor und nach der Fütterung mit Phosphor.

	Vor der Fütterung mit Phosphor	Nach der Fütterung mit Phosphor	Tag nach Beginn der Fütterung	Erholung	Tag nach Aufhören der Fütterung.
Huhn I.	3205000	1805000	3	3365000	4
Huhn II.	3334000	1310000	2	3480000	5
Huhn III.	3005000	1875000	5	3560000	7

Tabelle der Blutmenge und des Hb-gehalts bei gesunden Hühnern.

Gewicht des lebenden Tieres nach Abzug der Federn	Zahl der roten Blutkorperchen	Hb-gehalt (Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100)	Gesammtblutmenge	Blutmenge auf 1 kg. Tier
1110 gr.	3595000	62,00 %	45,291 gr.	40,5 gr.
900 gr.	3430000	63,28 %	43,75 gr.	47,0 gr.
860 gr.	3635000	69,8 %	37,565 gr.	43,0 gr.
			Mittel :	**43,6 gr.**

Tabelle der Blutmenge und des Hb-gehalts bei mit Phosphor vergifteten Hühnern.

	Gewicht des lebenden Tieres, nach Abzug der Federn	Zahl der roten Blutkörperchen	Hb-gehalt (Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100)	Gesammt-blutmenge	Blutmenge anf 1 kg. Tier
Huhn I.	770 gr.	1510000	28,57 %	43,932 gr.	55,8 gr.
Huhn II.	890 gr.	1870000	26,84 %	46,527 gr.	51,7 gr.
Huhn III.	940 gr.	1405000	30,41 %	44,532 gr.	43,5 gr.
				Mittel :	**50,0 gr.**

Fassen wir das Resultat unserer Arbeit kurz zusammen, so lässt sich dasselbe in folgende Sätze zusammendrängen.

1) Es findet bei Hühnern nach Vergiftung mit Phosphor in kleinen, nicht letalen Dosen, eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen statt, die am zweiten Tage nach der Fütterung schon nachweisbar etwa am 3ten bis 6ten Tage ihren Höhepunkt erreicht hat, d. h. durch Fortsetzung der Fütterung nicht mehr gesteigert werden kann. Ihre Zahl ist dann bis auf die Hälfte, zuweilen selbst unter die Hälfte der Norm herabgesunken.

Parallel damit geht auch die Hämoglobinmenge herab. Es findet sich dabei im Blutserum kein gelöstes Hæmoglobin, auch ist in den Exkrementen kein Blutfarbstoff nachweisbar, wohl aber finden sich in denselben in reichlicher Menge Gallenfarbstoffe.

2) Wird mit der Verfütterung von Phosphor ausgesetzt, so steigt die Blutkörperchenzahl sowohl als auch der Hämoglobingehalt in sehr kurzer Zeit zur Norm an. Durchschnittlich betrug die Erholungsdauer 8 Tage, in 2 Fällen waren nur 4 und 5 Tage erforderlich.

3) Die Blutmenge ist bei Hühnern sehr gering und beträgt im Mittel etwa $^1/_{20}$ des Körpergewichts, der Hämoglobingehalt ist ebenfalls klein und wurde auf durchschnittlich 64 % bestimmt (der Hb-gehalt des Säugetierbluts = 100 % gesetzt).

4) Die Blutmenge von mit Phosphor vergifteten Hühnern ist die gleiche wie bei normalen Tieren. Die Abnahme der Blutkörperchenzahl

und des Hämoglobingehalts, kann daher nicht auf einer Verdünnung des Blutes beruhen, sondern muss in einer Zerstörung von Blutkörperchen durch den Phosphor begründet sein, wofür auch der microscopische Befund des Blutes und der Leber, sowie die reichliche Gallenausscheidung spricht.

Eine Bestätigung erfuhren unsere Untersuchungen durch eine kurz nach ihrer Beendigung erschienenen Arbeit von TIRMANN(1), welcher ausser anderen Giften auch den Phosphor einer eingehenden Untersuchung unterzogen hat; seine Schlussfolgerungen stimmen mit den unsrigen durchaus überein. Er sagt : « Bei der chronischen Vergiftung wird das Blut so wässerig, dass man ohne feinere Untersuchungsmethoden ohne Weiteres auf Anomalien der Blutbeschaffenheit schliessen kann ». Ein weiterer wichtiger Befund des genannten Verfassers ist der Nachweis von Eisenablagerungen in zahlreichen Organen wie Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten. Er zieht aus diesen Beobachtungen den Schluss, dass ein erhöhter Blutkörperchenzerfall, für den er auch sonst makroskopisch sichtbare Beweise gesehen, stattgefunden habe. Bemerkenswert ist, dass diese Versuche an Säugetieren, vorwiegend Katzen, angestellt wurden.

Einige später erschienene Arbeiten wie diejenige von TALLQUVIST über Anämie (Helsingfors 1900), und R. HEINZ über Blutschädigung und deren Folgen (ZIEGLER's Beiträge 1901) konnten nicht mehr berücksichtigt wurden, da die Arbeit bereits 1899 abgeschlossen war, und nur aus äusseren Gründen nicht früher veröffentlicht werden konnte.

Ich möchte diese Arbeit nicht abschliessen, ohne zuvor meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. von TAPPEINER meinen herzlichsten Dank für die Ueberweisung des interessanten Themas und für die stete Anleitung bei Bearbeitung desselben auszusprechen. Auch seinem Assistenten, Herrn Dr JODLBAUER, gebührt mein Dank für die freundliche Unterstützung, die ich jederzeit bei ihm gefunden habe.

(1) TIRMANN : *Einiges zur Frage der Hämatolyse und Genese der Gallenfarbstoffbildung bei Vergiftungen.* Görbersdorfer Veröffentlichungen, II, 1898.